

17. W2189-02

METHOD FOR PREVENTING RECRYSTALLIZATION OF SUBLIMED IBUPROFEN**Publication number:** JP8193027**Publication date:** 1996-07-30**Inventor:** AOKI SHINJI; TSUCHIDA KAZUTAKA; HONMA HIROAKI; NAKANO HIDEKI; OKAMOTO AKIHIKO**Applicant:** TAISHO PHARMA CO LTD**Classification:****- international:** A61J1/03; A61J3/10; A61K9/16; A61K9/20; A61K31/19; C07C51/50; C07C57/30; A61J1/00; A61J3/10; A61K9/16; A61K9/20; A61K31/185; C07C51/42; C07C57/00; (IPC1-7): A61K31/19; A61J1/03; A61J3/10; A61K9/16; A61K9/20; C07C51/50; C07C57/30**- european:****Application number:** JP19950002590 19950111**Priority number(s):** JP19950002590 19950111**Report a data error here****Abstract of JP8193027**

PURPOSE: To prevent ibuprofen from subliming from a solid preparation by preserving the solid preparation containing the ibuprofen and specific substance(s) in a closed system. **CONSTITUTION:** (a) An ibuprofen-contg. solid preparation (referred to as (a) component) and (b) at least one kind of substance selected from polyvinylpyrrolidone, magnesium oxide and sodium bicarbonate (referred to as (b) component) are preserved in a closed system such as a closed bottle, plastic container or can. The component (a) can be obtained by conventional means in the form of tablets, granules, or powder by using ibuprofen and ingredients to be commonly used for manufacturing solid preparations. The amount of the (b) component to be used is 0.001-10 pts.wt. per pt.wt. of the ibuprofen. The (b) component may also be preserved with the component (a) either after packaged in e.g. medicine-wrapping paper with its powdered form left intact, or in the form of tablets after compressedly molded. Owing to the above method, the sublimed ibuprofen does not adhere to e.g. a film, and the commodity value of this preparation does not fall even if preserved in e.g. a bottle.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-193027

(43)公開日 平成8年(1996)7月30日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/19	ABE			
A 61 J 1/03				
3/10	A			
A 61 K 9/16	P			

A 61 J 1/00 370 A
審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全4頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平7-2590	(71)出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22)出願日	平成7年(1995)1月11日	(72)発明者	青木 真司 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(72)発明者	土田 一高 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(72)発明者	本間 大章 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(74)代理人	弁理士 北川 富造 最終頁に続く

(54)【発明の名称】昇華イブプロフェンの再結晶防止方法

(57)【要約】

【目的】 固形製剤中のイブプロフェンが昇華することによる上記問題を解決する。

【構成】 (a) イブプロフェン含有固形製剤ならびに
(b) ポリビニルピロリドン、酸化マグネシウムおよび
炭酸水素ナトリウムからなる群より選ばれる1種または
2種以上の物質を密閉系で保存することを特徴とするイ
ブプロフェンの昇華防止方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) イブプロフェン含有固体製剤ならびに (b) ポリビニルピロリドン、酸化マグネシウムおよび炭酸水素ナトリウムからなる群より選ばれる1種または2種以上の物質を密閉系で保存することを特徴とする昇華イブプロフェンの再結晶防止方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、イブプロフェンを含有する固体製剤からイブプロフェンが昇華することにより起こる弊害を防止する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 イブプロフェンは化学名を(±)-2-(p-イソブチルフェニル)プロピオニ酸と称し、抗炎症剤として広く通用されている薬物であるが、イブプロフェンには刺激性があることから、イブプロフェンを配合した固体製剤の多くはフィルムコーティングまたは糖衣コーティングが施され、イブプロフェンの刺激性をマスキングして薬剤のコンプライアンスを高めていた。しかし、イブプロフェンには昇華性があることから、フィルム層を通過して製剤外部に侵出し、それが製剤の表面に付着して刺激性を出すという問題があった。また侵出した昇華イブプロフェンは瓶などの保存容器に付着して埃のような外観を呈し、著しく商品価値を低下させるという問題があった。

【0003】 さらに、フィルムコーティングなどを施していない、いわゆる裸錠においても瓶などの保存容器に付着して埃のような外観を呈するという問題は、コーティング錠の場合よりも顕著である。これらの問題解決のための有効な手段は現在全くない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、固体製剤中のイブプロフェンが昇華することによる上記問題を解決することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】 すなわち、本発明は、(a) イブプロフェン含有固体製剤ならびに [以下、(a) 成分と略称する。] (b) ポリビニルピロリドン、酸化マグネシウムおよび炭酸水素ナトリウムからなる群より選ばれる1種または2種以上の物質 [以下、(b) 成分と略称する。] を密閉系で保存することを特徴とする昇華イブプロフェンの再結晶防止方法である。

【0006】 本発明において、(a) 成分は、イブプロフェンおよび固体製剤の製造に通常用いられる成分(例えば結晶セルロース、乳糖、バレイショデンプン、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウムなど)を用いて常法により製造することができる。固体製剤の種類としては、錠剤、顆粒剤、散剤などを挙げることができる。なお、(a) 成分にはイブプロ

フェン以外の薬物、例えばビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンCなどの各種ビタミン、アセトアミノフェン、ラクチルフェネシン、アスピリン、及びそのアルミニウム塩、エテンザミド、サザビリン、サリチルアミド、サリチル酸ナトリウム、アリルイソプロピルアセチル尿素、プロムワレリル尿素、無水カフェイン、カフェイン、アミノ酢酸、ケイ酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、甘草、桂皮、シャクヤク、ボタンピ、チンピ、塩酸アロクラミド、塩酸クロペラスチン、臭化水素酸デキストロメトルファン、ヒベンズ酸チペチジン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸トリメトキノール、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸メトキシフェナミン、dl-塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン、アミノフィリン、テオフィリン、塩化リゾチーム、サリチル酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸カルビノキサミン、dl-マレイン酸クロルフェニラミンなどを必要に応じ配合することができる。

【0007】 また、(b) 成分は、イブプロフェン1重量部に対して0.001重量部~10重量部、好ましくは0.1重量部~1重量部用いる。この際、(b) 成分は粉末のまま薬包紙、セロファンなどに包装して(a) 成分と共に密閉系で保存してもよいし、圧縮成形し、常法により錠剤として(a) 成分と共に密閉系で保存してもよい。

【0008】 (a) 成分および(b) 成分を密閉系で保存する手段としては、密栓した容器(例えば瓶、プラスティック容器、缶など)中に(a) 成分および(b) 成分を入れる方法などがある。この際、(a) 成分と(b) 成分は接触していてもよい。

【0009】

【発明の効果】 本発明により、昇華したイブプロフェンがフィルムなどへ付着することはなくなり、製剤のコンプライアンスの低下はなくなる。さらに瓶などに保存した場合の商品価値の低下も全く無い。

【0010】

【実施例】 以下に実施例および試験例を挙げて本発明を具体的に説明する。

実施例1. イブプロフェン750g、軽質無水ケイ酸25g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース350gを秤量し混合粉碎を行い均一なものとした。一方、アルコール:水=8:2の組成の水-アルコール混合液にヒドロキシプロピルメチルセルロースを8重量%濃度となるように溶解して、更に軽質無水ケイ酸を2重量%濃度となるよう分散させて造粒液を調製した。次にイブプロフェン含有の上記粉末混合物を流動層造粒乾燥機に入れ造粒液を噴霧して造粒し、その後70℃で50分間乾燥した。得られた乾燥品を24号篩で強制的に篩過し整粒品とした。この整粒品にタルク50g、ステアリン酸マグネシウム5gを混合し打錠用顆粒とした。本顆粒を常法により打錠した。この錠剤30錠を瓶に入れ、そこに

炭酸水素ナトリウム1gを薬包紙で包装して入れた。

【0011】実施例2. イブプロフェン750g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース100gを混合し均一なものとした。一方、アルコール：水=8:2の組成の水ーアルコール混合液にヒドロキシプロピルメチルセルロースを8重量%濃度となるように溶解して、更に軽質無水ケイ酸を10重量%濃度となるよう分散させて造粒液を調製した。次にイブプロフェン含有の上記粉末混合物を流動層造粒乾燥機に入れ造粒液を噴霧して造粒し、その後70℃で50分間乾燥した。得られた乾燥品を24号篩で強制的に篩過し整粒品とした。この整粒品にタルク50g、ステアリン酸マグネシウム5gを混合し打錠用顆粒とした。本顆粒を常法により打錠した。この錠剤30錠を瓶に入れ、そこに酸化マグネシウム0.5gを圧縮成形し、錠剤としたものを入れた。

【0012】実施例3. イブプロフェン750g、軽質無水ケイ酸25g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース200g、微結晶セルロース20gを秤量し混合粉碎を行い均一なものとした。一方、アルコール：水=7.5:2.5の組成の水ーアルコール混合液にヒドロキシプロピルメチルセルロースを5重量%濃度となるよう溶解して、更に軽質無水ケイ酸を5重量%濃度となるよう分散させ造粒液を調製した。次にイブプロフェン含有の上記粉末混合物を流動層造粒乾燥機に入れ造粒液を噴霧して造粒し、その後70℃で50分間乾燥した。得られた乾燥品を24号篩で強制的に篩過し整粒品とした。この整粒品にタルク25g、ステアリン酸マグネシウム2.5gを混合し打錠用顆粒とした。本顆粒を常法により打錠した。この錠剤30錠をプラスティック容器に入れ、そこに炭酸水素ナトリウム0.2g及び微結晶セルロース0.1gを加え、圧縮し、錠剤としたものを入れた。

【0013】実施例4. イブプロフェン750g、軽質無水ケイ酸25g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース200g、微結晶セルロース20gを秤量し混合粉碎を行い均一なものとした。一方、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを5重量%濃度となるよう水に溶解して、更に乳糖を15重量%濃度となるよう溶解させ造粒液を調製した。次にイブプロフェン含有の上記粉末混合物を流動層造粒乾燥機に入れ造粒液を噴霧して造粒し、その後70℃で50分間乾燥した。得られた乾燥品を24号篩で強制的に篩過し整粒品とした。この整粒品にタルク25g、ステアリン酸マグネシウム2.5gを混合し打錠用顆粒とした。本顆粒を常法により打錠した。この錠剤30錠を瓶に入れ、そこにポリビニルピロリドン0.2gを薬包紙にて包装して入れた。

【0014】実施例5. イブプロフェン750g、バリショデンプン750g、ヒドロキシプロピルセルロース150gを秤量し、混合粉碎を行い均一なものとした。この粉末に水750gを添加し、よく混練したの

ち、ロータリー式の押し出し製粒機を用いて造粒し、その後乾燥して顆粒剤を製造した。この顆粒100gを缶に入れ、そこにポリビニルピロリドン2gを紙で包装して入れた。

【0015】実施例6. イブプロフェン750g、軽質無水ケイ酸250g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース200g、微結晶セルロース200gを秤量し、混合粉碎を行い均一なものとした。この混合物を真空転動造粒乾燥機に入れアルコール：水=7.5:2.5の組成の水ーアルコール混合液にヒドロキシプロピルメチルセルロースを5重量%濃度となるよう溶解して、更に軽質無水ケイ酸を5重量%濃度となるよう分散させ造粒液を調製した。その造粒液を噴霧して100torr～150torr間の減圧下にて造粒し、その後チャンバー温度を60℃にて、120分乾燥した。得られた乾燥品を24号篩で強制的に篩過し整粒品とした。この整粒品にタルク250g、ステアリン酸マグネシウム25gを混合し打錠用顆粒とした。本顆粒を常法により打錠した。この錠剤100錠を瓶に入れ、そこにポリビニルピロリドン2gを薬包紙で包装して入れた。

【0016】比較例1. 実施例1にて製造したイブプロフェン含有錠剤100錠のみを瓶に入れた。

【0017】比較例2. 実施例2にて製造したイブプロフェン含有錠剤30錠のみを瓶に入れた。

【0018】比較例3. 実施例3にて製造したイブプロフェン含有錠剤にさらにヒドロキシプロピルメチルセルロース7%水溶液を用いてフィルムコーティングを施した、フィルム錠剤100錠のみを瓶に入れた。

【0019】試験例1.

(検体) 実施例1を検体1とし比較例1を検体2とした。

(試験法) 検体1、2を常温で部屋に保存し、4週間後に瓶の曇りを調査した。

(結果) 検体1は瓶の曇りはほとんど無かった。しかし、検体2は昇華したイブプロフェンが瓶内壁で再結晶したため瓶が曇り商品価値が著しく低下した。

【0020】試験例2.

(検体) 実施例2を検体3とし比較例2を検体4とした。

(試験法) 検体3、4を常温で暗室に保存し、5週間後に瓶の曇りを調査した。

(結果) 検体3は瓶の曇りはほとんど無かった。しかし、検体4は昇華したイブプロフェンが瓶内壁で再結晶したため瓶が曇り商品価値が著しく低下した。

【0021】試験例3.

(検体) 実施例3を検体5とし比較例3を検体6とした。

(試験法) 検体5、6を常温で暗室に保存し、2ヶ月間保存し、服用試験を行った。服薬試験は健常人10名を用いた。その内5名に最初に検体5を服薬させ、残り5

(4)

特開平8-193027

5

6

名に検体6を服薬させた。服薬後は速やかに口内をよく洗浄させた。そして2時間に、最初に検体5を服薬した人は検体6を、最初に検体6を服薬した人は検体5を服薬させ、イブプロフェン由来の刺激性のある苦味の程度を比較した。

*

* (結果) 健常人10名全員、検体5は保存直後と同じく、イブプロフェン由来の刺激は無いことを確認し、検体6は昇華したイブプロフェンが錠剤の表面に出てきており、刺激があったことが確認された。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/20	B			
C 0 7 C 51/50		9450-4H		
57/30		9450-4H		

(72) 発明者 中野 英樹
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(72) 発明者 岡本 昭彦
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内